

Facteurs de risque cardiovasculaire et prévention

Dr François PHILIPPE

Service de cardiologie
Institut mutualiste Montsouris
75014 Paris
francois.philippe@imm.fr

Points Forts à comprendre

- L'essor de la morbidité-mortalité coronaire observée aux États-Unis après la Seconde Guerre mondiale a été rapidement rapporté à l'athérosclérose. Faute d'en connaître les causes, des grandes enquêtes épidémiologiques dont l'enquête de Framingham ont été planifiées pour déterminer les facteurs de risque qui, lorsqu'ils sont présents, accroissent le risque de survenue de l'athérosclérose ou de ses complications.
- L'identification de ces facteurs de risque a permis d'aider la compréhension de la physiopathologie de l'athérosclérose et a ouvert la voie vers des applications thérapeutiques de prévention. Débutées dans les années 1960, les mesures de prévention ont permis une baisse de la mortalité coronaire de 35 % dans les pays industrialisés entre 1970 et 1984. Pour autant le coût de cette prise en charge reste considérable, dépassant 80 milliards de dollars par an aux États-Unis.
- À la condition d'appliquer les progrès scientifiques considérables accomplis ces dernières années, les stratégies de prévention devraient permettre d'atteindre une réduction de mortalité de 6 % par an et de 50 % en 10 ans. Deux approches concomitantes sont nécessaires, l'une à l'échelon individuel, l'autre à l'échelon de la population globale. Ces différentes stratégies ont récemment fait l'objet de recommandations émises conjointement par des sociétés savantes européennes. Destinées aux praticiens, ces recommandations visent à optimiser la prise en charge. Un programme européen d'éducation (*Pan European Education Programme*) a été initié en 1993 en accord avec le traité de Maastricht de la Communauté européenne et a pour ambition de réduire l'incidence de la maladie coronaire de 20 % en 8 ans.

FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE ET LEUR IMPACT PATHOLOGIQUE

■ Rappel historique

Faute de connaître les causes de l'athérosclérose responsables de l'essor de la morbidité-mortalité coronaire dans la période de l'après-guerre aux États-Unis, des enquêtes épidémiologiques ont été planifiées pour rechercher des facteurs de risque. L'épidémiologie sortait alors du domaine strict des maladies infectieuses. L'hypothèse de travail initiale était que l'identification de facteurs de risque ouvrirait la voie à des possibilités de prévention. C'est l'enquête de Framingham qui allait apporter les informations les plus importantes pour la compréhension de l'athérosclérose coronaire.

Les maladies cardiovasculaires constituent la première cause de mortalité, pays en voie de développement inclus. En 1996, l'ensemble des morts par cardiopathies ischémiques et des accidents vasculaires cérébraux s'élevait à près de 12 millions.

■ Définition et validation d'un facteur de risque

Un facteur de risque d'une maladie est un état physiologique (sexe, âge, hérédité), un état pathologique (hypertension artérielle, dyslipidémie, diabète), ou une habitude de vie (tabac, sédentarité) qui est associé à une incidence accrue de la maladie ou de ses complications. Un facteur de risque ne devient indiscutable qu'à partir du moment où toutes les enquêtes menées dans les divers pays du monde permettent de retrouver une corrélation identique dans son sens et dans sa force entre la présence du facteur de risque et la survenue de la maladie.

Sept facteurs de risque principaux ont ainsi été validés pour leur association à l'athérosclérose : l'âge, le sexe masculin, l'hérédité, l'élévation de la pression artérielle, l'élévation du cholestérol plasmatique, le tabagisme à la cigarette et la présence d'un diabète. Les différentes combinaisons possibles de ces facteurs de risque permettent d'établir des scores de risques dont on a montré la validité pour sélectionner, dans une population donnée, des individus à haut risque et des individus à faible risque.

■ Quatre grands facteurs de risque modifiables

1. Tabagisme

Le tabac fait 60 000 morts par an en France soit plus de 10 % des décès. Entre 30 et 50 ans, le risque d'infarctus du myocarde est multiplié par 5. Chez les hommes de 45 à 65 ans, 28 % des décès sont en rapport avec une maladie liée au tabac et une consommation même inférieure à 10 cigarettes, est associée à un risque multiplié par 7. Ces chiffres témoignent de la gravité d'une situation dont l'évolution pourrait être encore plus dramatique puisque les prévisions épidémiologiques montrent que si le tabagisme reste à son niveau actuel, c'est plus de 165 000 décès qui pourraient être observés en 2025. Pour l'OMS (Organisation mondiale de la santé), le tabagisme est un véritable fléau désormais identifié dans la classification des maladies, et non plus cantonné au statut de facteur de risque.

2. Hypercholestérolémie

Plusieurs études américaines (MRFIT) et françaises (Étude prospective parisienne) ont montré que le risque de mortalité cardiovasculaire augmente de façon exponentielle avec le taux sérique de cholestérol total. Cette relation est particulièrement forte pour le risque coronaire et se révèle continue des valeurs les plus basses jusqu'aux valeurs les plus élevées. Le risque croît dès 1,8 g/L, double à partir de 2,4 g/L et triple au delà de 3g/L. Il n'existe pas de cholestérolémie « normale » mais des valeurs associées avec un moindre risque cardiovasculaire. Il existe une relation positive entre la concentration du LDL-cholestérol et la fréquence de l'insuffisance coronaire. Une valeur-seuil de LDL à 1,3 g/L a été identifiée en prévention secondaire. Ce seuil d'intervention pourrait être abaissé à 1 g/L dans certaines situations à très haut risque cardiovasculaire combinant notamment le diabète à une ou plusieurs atteintes athéroscléreuses avérées. À l'inverse, la relation entre le HDL-cholestérol et l'incidence de l'insuffisance coronaire est négative et très forte. Un taux de HDL inférieur à 0,35 g/L représente un niveau de risque accru chez l'homme comme chez la femme.

La relation entre cholestérolémie totale et mortalité cardiovasculaire est universelle mais présente des disparités géographiques décrites selon un gradient nord-sud : à cholestérolémie égale, la mortalité cardiovasculaire décroît des pays nordiques (Finlande et pays anglosaxons) vers les pays du sud. La France présente un taux de mortalité par cardiopathies ischémiques parmi les plus bas avec le Japon et les pays méditerranéens. Ce « paradoxe français » est encore incomplètement expliqué mais pourrait faire intervenir des particularités alimentaires favorisant la consommation d'antioxydants naturels dont les polyphénols du vin rouge.

3. Hypertension artérielle

Il existe une relation linéaire entre le niveau de la pression artérielle et le risque de survenue de complication cardiovasculaire tant en ce qui concerne la pression artérielle sys-

tolique que la pression artérielle diastolique. L'importance du risque de la pression artérielle systolique (PAS) augmente avec l'âge et devient largement prédominante chez le sujet âgé. Aux États-Unis la prévalence de l'hypertension artérielle (HTA) est plus élevée chez les Afro-américains quel que soit l'âge.

Une controverse persiste sur le niveau optimal d'abaissement de la pression artérielle diastolique, en particulier chez le sujet âgé. Le risque cardiovasculaire, en particulier coronaire, pourrait augmenter pour des niveaux de pression artérielle diastolique inférieur à 70 mmHg notamment chez les sujets de plus de 65 ans. L'existence réelle de phénomène de la courbe en J n'est pas unanimement admise.

4. Diabète

Le risque d'infarctus du myocarde est multiplié par 2 chez l'homme et par 3 chez la femme.

Le risque mortel en cas d'infarctus est multiplié par 2 à la phase aiguë et dans la 1^{re} année.

Le risque d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs est multiplié par 4 ; et 50 % des amputations concernent des patients diabétiques.

Il n'existe pas de corrélation directe entre le niveau de la glycémie et le risque.

De même, il n'existe pas de corrélation démontrée entre l'équilibration correcte d'un diabète et la prévention des complications vasculaires, en particulier coronaires.

En revanche, l'association des autres facteurs de risque est un point capital de l'évaluation du risque des patients diabétiques et de leur prise en charge : les mesures de prévention doivent être très exigeantes en cas de dyslipidémie ou d'hypertension artérielle associée.

L'insulinorésistance pourrait constituer un facteur de risque de resténose coronaire.

■ Facteurs de risque non modifiables

1. Âge

Pratiquement inexistantes avant l'âge de 20 ans, les plaques d'athérosclérose apparaissent ensuite au niveau de l'aorte abdominale puis des artères coronaires et enfin des artères encéphaliques. Le rôle de l'âge n'est pas univoque dans la physiopathologie de l'athérosclérose. L'augmentation de l'âge allonge la durée d'exposition aux autres facteurs de risque. Le processus d'athérosclérose pourrait être en partie dû au vieillissement.

2. Hérité

L'hérédité joue un rôle important, notamment en présence d'un antécédent de maladie coronaire précoce avant 45 ans chez l'homme et avant 55 ans chez la femme.

Ce facteur de risque recouvre probablement des composantes innées génétiques et des composantes acquises relevant notamment de la transmission des habitudes alimentaires familiales.

L'hypercholestérolémie homozygote est une dyslipidémie familiale caractérisée par une atteinte coronaire précoce dès les premières années de la vie. Une prise en charge spécialisée familiale est indispensable.

3. Sexe

La maladie coronaire touche les femmes essentiellement après 65 ans soit en moyenne 10 à 15 ans plus tard que les hommes. Cette inégalité pourrait relever d'une protection vasculaire conférée par les œstrogènes naturels, d'une accélération de l'athérogenèse contemporaine de la puberté masculine, et de différences de niveau de certains facteurs de risque comme le tabac ou le profil lipidique.

Une ménopause précoce naturelle ou chirurgicale représente en elle-même un facteur de risque chez la femme. Le bénéfice de l'hormonothérapie substitutive en prévention de l'athérosclérose coronaire est controversé. Les études randomisées les plus récentes sont défavorables à cette stratégie. Toutefois le choix de l'hormone de substitution utilisée par voie orale et la durée d'observation sont critiqués, et de nouvelles évaluations pourraient être conduites.

■ Nouveaux ou futurs facteurs de risque

1. Hyperhomocystéinémie

Des études cas-témoins puis des études prospectives ont permis d'observer que des patients atteints de maladies cardiovasculaires avaient des niveaux d'homocystéinémie plus élevées que ceux mesurés chez des témoins. Chez des coronariens avérés, les niveaux les plus élevés d'homocystéinémie sont associés à une élévation de la mortalité.

Le rôle de l'homocystéine, en tant que facteur de risque cardiovasculaire causal dans la population globale, reste controversé.

Il n'existe pas à ce jour de preuve de réversibilité du risque cardiovasculaire attribuable à l'hyperhomocystéinémie. Plusieurs essais d'intervention sont en cours.

2. Fibrinogène

Le fibrinogène est augmenté chez le fumeur.

C'est un facteur de risque indépendant d'infarctus du myocarde et de resténose post-angioplastie.

3. Protéine C-réactive (CRP)

Les dosages ultrasensibles de protéine C-réactive ont permis d'identifier différents niveaux de risque cardiovasculaire dans certaines catégories de la population. Les valeurs les plus élevées de CRP hypersensibles sont associées au plus haut niveau de risque :

- chez les femmes ménopausées ;
- chez les hommes apparemment sains ;
- chez des sujets en postinfarctus du myocarde.

Cette prédiction du risque est indépendante des valeurs de cholestérol.

La combinaison de la CRP-hs et du taux de HDL constitue le meilleur critère prédictif de risque cardiovasculaire chez la femme ménopausée.

4. Pression pulsée

L'analyse des études Framingham montre que la pression pulsée (PP = pression artérielle systolique [PAS] – pression artérielle diastolique [PAD]) est le facteur prédictif le plus

puissant de la survenue d'une cardiopathie ischémique et en particulier d'infarctus du myocarde, chez l'hypertendu. Pour un même niveau de pression artérielle systolique, plus la pression pulsée augmente, c'est-à-dire plus la pression diastolique diminue, plus le risque de survenue d'un infarctus augmente. Le risque relatif de survenue d'un infarctus étant égal à 1 pour une pression artérielle systolique de 130 mmHg et une pression pulsée de 50 mmHg, ce risque est égal à 1,3 pour une pression artérielle systolique à 150 et une pression pulsée à 60 et augmente à 1,8 pour une pression artérielle systolique à 150 avec une pression pulsée à 80 mmHg. À l'inverse, une augmentation conjointe des pressions artérielles systolique et diastolique de 20 mmHg augmente peu le risque de survenue d'un infarctus du myocarde.

Une augmentation de 10 mmHg de la pression pulsée majeure la mortalité cardiovasculaire de 20 % et la morbidité coronaire de 13 %.

■ Combinaison de facteurs de risque et le risque global

1. Effet synergique de la combinaison

La combinaison de facteurs de risque exerce un effet synergique plus ample qu'un simple effet additif sur le niveau de risque du patient.

Ainsi un sujet ayant plusieurs facteurs de risque, à des niveaux modérés, présente un risque global statistiquement beaucoup plus élevé qu'un sujet ayant un seul facteur de risque d'un niveau élevé.

Cette caractéristique trouve son expression caricaturale chez le diabétique dont le niveau de risque, déjà élevé, se trouve considérablement aggravé par la conjonction d'une hypercholestérolémie et (ou) d'une hypertension artérielle. Ces situations fréquentes justifient des mesures de prévention extrêmement exigeantes, avec des seuils d'intervention thérapeutique et des cibles spécifiques au patient diabétique, qu'il s'agisse des objectifs tensionnels ou du contrôle d'une hypercholestérolémie.

2. Notion de risque cardiovasculaire global

L'évaluation du risque global d'un patient est un préalable indispensable à toute prise en charge diététique et (ou) médicamenteuse. Une quantification du risque est désormais possible grâce à une échelle établie à partir des données statistiques de l'étude de Framingham, adaptée à la population nord-américaine ou à partir du modèle de Laurier, intégrant les spécificités géographiques du risque cardiovasculaire en France.

Les différents éléments qui doivent être pris en compte sont :

- les caractéristiques personnelles non modifiables : âge, sexe, hérédité, localisation asymptomatique de l'athérosclérose ;
- les éléments adverses du mode vie : tabagisme, sédentarité, erreurs diététiques ;
- le niveau des facteurs de risque quantifiables et modifiables : pression artérielle, poids (évalué par l'index de masse corporelle), cholestérolémie.

3. Variabilité du risque global en fonction des populations et dans le temps

À niveau de risque biologique quantifiable égal, le risque global connaît des variations géographiques et temporelles.

La mortalité coronaire décroît des pays nordiques (Finlande et pays anglo-saxons) vers les pays du sud. En Europe, et dans le monde, la France présente un taux de mortalité par cardiopathies ischémiques parmi les plus bas avec le Japon et les pays méditerranéens. Ce « paradoxe français » est encore incomplètement expliqué mais pourrait faire intervenir des particularités alimentaires favorisant la consommation d'antioxydants naturels dont les polyphénols du vin rouge.

Les habitudes alimentaires présentent néanmoins quelques contradictions qui soulignent le rôle de l'hétérogénéité génétique dans le développement de l'athérosclérose :

- les Inuits, bien que consommant beaucoup de graisses animales, ont peu de maladies coronaires ;
- les Masais, grands consommateurs de produits laitiers, ne sont pas sujets aux accidents vasculaires ;
- les populations de certains pays fortement industrialisés sont relativement épargnées par la maladie coronaire (Japon, France, Grèce).

Depuis les années 1970, d'importantes variations de mortalité coronaire ont été observées :

- baisse nette aux États-Unis, en Finlande et en Australie ;
- stabilité en Grande-Bretagne, au Danemark et en Allemagne ;
- augmentation importante dans les pays d'Europe de l'Est.

MODALITÉS DE PRÉVENTION

■ Prévention primaire et secondaire

La prévention primaire concerne des patients asymptomatiques sans signes patents d'une localisation de l'athérosclérose mais dont le niveau de risque global estimé élevé va justifier une prise en charge des facteurs de risque, pour éviter la survenue d'un premier événement cardiovasculaire.

La prévention secondaire concerne des patients ayant une localisation avérée de l'athérosclérose et chez lesquels les mesures de prévention vont viser à éviter la récurrence d'un événement cardiovasculaire. Les principaux essais de prévention secondaire ont porté sur des coronariens avérés avec antécédent d'infarctus du myocarde.

Longtemps négligée, la population des patients avec antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs ou de diabète, a fait l'objet d'études très récentes évaluant l'effet de certaines classes thérapeutiques sur cette catégorie de patients à haut risque cardiovasculaire.

■ Prévention primaire

1. Modifications du mode de vie

• **L'arrêt du tabagisme est impératif** : la dépendance à la nicotine doit être évaluée systématiquement afin de proposer une prise en charge adaptée. La dépendance doit être évaluée chez tous les fumeurs très simplement avec le test de Fagerström. Parmi plusieurs caractéristiques des habitudes de consommation du tabac, les 2 renseignements les plus importants pour prédire le niveau de dépendance concernent l'horaire de la première cigarette et le nombre de cigarettes fumées par jour. Une première cigarette allumée moins de 5 minutes après le lever et une consommation de plus de 30 cigarettes par jour permettent d'identifier une dépendance très importante. Une forte nicotino-dépendance quantifiée par le test de Fagerström (tableau I) doit faire proposer un soutien psychologique et le recours à un substitut nicotinique et (ou) au bupropion qui augmente les chances de sevrage. Le soutien psychologique doit permettre au patient de prendre conscience du risque lié au tabac sans le culpabiliser mais en le responsabilisant dans ces choix pour arrêter, et doit ensuite lui donner confiance dans ces capacités au sevrage en lui indiquant les différents moyens disponibles et en lui offrant le choix parmi ces stratégies.

TABLEAU I

Questionnaire de dépendance nicotinique de Fagerström

1 / Dans quel délai après le réveil fumez-vous votre 1^{re} cigarette ?

- ☐ moins de 5 min 3
☐ 6 à 30 min 2
☐ 31 à 60 min 1
☐ après 60 min 0

2 / Trouvez-vous difficile de ne pas fumer dans les endroits où cela est interdit ?

- ☐ oui 1
☐ non 0

3 / Quelle cigarette trouvez-vous la plus indispensable ?

- ☐ la première 1
☐ une autre 0

4 / Combien de cigarettes fumez-vous par jour ?

- ☐ 10 ou moins 0
☐ 11 à 20 1
☐ 21 à 30 2
☐ 31 ou plus 3

5 / Fumez-vous de façon plus rapprochée dans la 1^{re} heure après le réveil que pendant le reste de la journée ?

- ☐ oui 1
☐ non 0

6 / Fumez-vous même si une maladie vous oblige à rester au lit ?

- ☐ oui 1
☐ non 0

Score total

Interprétation selon le score total : • 0 à 2 : pas de dépendance
 • 3 à 4 : dépendance faible • 5 à 6 : dépendance moyenne
 • 7 à 8 : dépendance forte • 9 à 10 : dépendance très forte.

• **Corriger les habitudes alimentaires** : l'aide d'une diététicienne est souvent nécessaire pour mettre en pratique les grandes lignes suivantes :

- les lipides doivent représenter moins de 30 % du total de l'apport calorique ;
- les graisses saturées représentent moins du tiers du total des apports lipidiques ;
- la consommation de cholestérol n'excède pas 300 mg/jour ;
- les acides gras mono-insaturés et polyinsaturés $\omega 3$ d'origines végétale (colza, soja et noix) et marine (maquereau, hareng, saumon) doivent être augmentés ;
- la ration de fruits frais et de légumes est augmentée ;
- le nombre total de calories est diminué si une réduction pondérale est nécessaire ;
- la consommation de sel et d'alcool est réduite en cas d'hypertension artérielle.

• **Activité physique régulière** : elle doit être encouragée en privilégiant les sports d'endurance (marche, course à pieds, vélo, natation) aux conditions de sécurité suivantes :

- pas de pratique intensive sans entraînement régulier préalable ;
- pas de reprise d'activité brutale après une longue période de sédentarité ;
- en cas de niveau de risque élevé, une épreuve d'effort peut être conseillée pour évaluer précisément les capacités d'effort et l'adaptation tensionnelle et chronotrope ;
- l'objectif est d'atteindre une fréquence cardiaque d'environ 75 % de la fréquence maximale théorique (FMT) pour l'âge (FMT = 220 – âge) ;
- la durée optimale de l'effort est de 30 à 40 min par séance, incluant les phases d'échauffement et de récupération au rythme de 4 à 5 séances par semaine.

2. Modification des facteurs de risque

Dans un premier temps, des mesures non médicamenteuses doivent être essayées. Le recours aux médicaments validés en prévention primaire n'est envisagé qu'en cas d'échec des mesures suivantes, adaptées à chaque patient.

• **Surcharge pondérale** : elle doit être quantifiée par l'index de masse corporelle (IMC) :

$$\text{IMC} = \text{poids (kg)} / \text{taille}^2 \text{ (m}^2\text{)}$$

- sujet normal : IMC = 18,5-24,9 kg/m² ;
- surpoids : IMC > 25 kg/m² ;
- pré-obésité : 25 < IMC < 29,9 kg/m² ;
- obésité de classe I : 30 < IMC < 34,9 kg/m² ;
- obésité de classe II : 35 < IMC < 39,9 kg/m² ;
- obésité de classe III : IMC > 40 kg/m².

Ces définitions sont applicables chez des adultes âgés de 18 à 65 ans :

En cas d'obésité, le régime hypocalorique doit être pauvre en graisses et il faut vérifier l'absence de facteur éthylique prédominant. Une activité physique régulière est souhaitable et doit permettre le maintien de la réduction pondérale. L'objectif raisonnable est d'obtenir une perte de poids de 0,5 à 1 kg par semaine.

Un traitement médicamenteux de l'obésité relève d'indications spécialisées.

• **Hypertension artérielle** : sa prise en charge en prévention primaire doit intégrer :

- le niveau et la persistance sur plusieurs mois des chiffres tensionnels systolique et diastolique confirmés par plusieurs mesures espacées ;
- l'existence d'un retentissement viscéral, notamment myocardique (rechercher une hypertrophie ventriculaire gauche sur l'électrocardiogramme) ou rénal (doser la créatininémie et rechercher une microalbuminurie).

Les récentes recommandations du JNC VI précisent les définitions de l'hypertension artérielle et le mode d'évaluation du niveau de risque combinant les chiffres tensionnels, l'existence d'autres facteurs de risque (tabac, diabète, âge, sexe et hypercholestérolémie, hérédité) et le retentissement viscéral. Les stratégies thérapeutiques anti-hypertensives sont adaptées au niveau de risque global.

TABLEAU II

Recommandations du JNC VI pour la prise en charge de l'hypertension artérielle

	Pression artérielle (mmHg)		Suivi
	systolique	diastolique	
Seuil optimal	< 120	et < 80	tous les 2 ans
Normal	< 130	et < 85	tous les 2 ans
Normal « haut »	130-139	ou 85-89	tous les ans
HTA légère (stade 1) tous les 2 mois	140 à 159	ou	90 à 99
HTA modérée (stade 2)	160-179	ou	100 -109
HTA sévère (stade 3)	> 180	ou > 110	moins d'un mois
			moins de 1 semaine
HTA grave	> 210	ou > 120	traitement urgent
HTA systolique isolée	> 140	et < 90	tous les 2 mois

Cette classification permet de distinguer 4 groupes de risque, avec une évaluation « semi-quantitative » du risque cardiovasculaire à 10 ans :

- groupe à risque faible : femmes < 65 ans, hommes < 55 ans, hypertension artérielle grade 1, pas d'autre facteur de risque. Risque estimé d'événement majeur cardiovasculaire à 10 ans < 15 % ;
- groupe à risque moyen : hétéroclite soit à pression artérielle assez élevée avec peu ou pas de facteurs de risque, soit à pression artérielle peu élevée mais avec d'autres facteurs de risque associés. Risque estimé d'événement majeur cardiovasculaire à 10 ans : 15 à 20 % ;
- groupe à risque élevé : hypertension artérielle grade 1 ou 2 et nombreux facteurs associés ou hypertension artérielle sévère isolée. Risque estimé d'événement majeur cardiovasculaire à 10 ans : 20 à 30 % ;

- groupe à risque très élevé : hypertension artérielle sévère et au moins un facteur de risque ou patient avec lésion clinique cardiovasculaire quelle que soit la sévérité de l'hypertension. Risque estimé d'événement majeur cardiovasculaire à 10 ans > 30 %.

Les règles hygiéno-diététiques sont valables pour tous les stades : réduction pondérale chez l'obèse, réduction de l'apport de sel quotidien à moins de 5 g/j, réduction de la consommation d'alcool quotidien à moins de 20 g, exercice physique régulier.

Les moyens médicamenteux sont réservés aux hypertendus artériels sévères soit d'emblée en cas de chiffres indiquant un traitement urgent soit lors de la confirmation des mesures effectuées à moins d'une semaine d'intervalle.

Dans l'hypertension artérielle modérée, le JNC VI propose un traitement d'emblée alors que les recommandations de l'OMS proposent une phase de surveillance d'un mois avant de prendre la décision thérapeutique. Dans l'hypertension artérielle légère, les règles hygiéno-diététiques priment et leur efficacité sur les chiffres tensionnels doit être réévaluée tous les 2 mois.

La cible tensionnelle chez le patient diabétique est une pression artérielle systolique < 130 mmHg et une pression artérielle diastolique < 85 mmHg.

La méta-analyse des 8 principaux essais conduits dans l'hypertension artérielle montre que le traitement antihypertenseur réduit la mortalité totale de 13 %, la mortalité cardiovasculaire de 18 %, les complications cardiovasculaires de 26 %, le risque d'accident vasculaire cérébral de 30 % et le risque d'événements coronaires de 23 %. Le bénéfice du traitement antihypertenseur est démontré dans l'hypertension artérielle systolique du sujet âgé, tout particulièrement chez les hommes de plus de 70 ans ou en cas d'élargissement de la pression pulsée.

• **Hypercholestérolémie** : quand les mesures hygiéno-diététiques sont insuffisantes ou inefficaces, le recours d'un traitement pharmacologique peut s'imposer selon l'évaluation du risque global dans le respect des indications validées et des AMM (autorisations de mise sur le marché) des médicaments hypocholestérolémiants.

Les recommandations de bonnes pratiques de l'Afssaps précisent les seuils d'intervention pour les médicaments en prévention primaire et secondaire devant une hypercholestérolémie. Le seuil indiqué est le niveau du LDL-cholestérol exprimé en g/L (tableau III).

Le choix du traitement hypolipémiant repose sur l'analyse de la dyslipidémie et sur le niveau de preuve des médicaments. En cas d'hypercholestérolémie pure ou prédominante, la classe des statines doit être privilégiée pour le niveau de preuve acquis principalement par la pravastatine et la lovastatine. Dans l'étude WOSCOPS évaluant la pravastatine contre placebo, une baisse moyenne du cholestérol LDL de 26 % est associée une réduction de 31 % du risque d'événements coronaires, de 31 % du risque d'infarctus non mortels, de 32 % de l'ensemble des décès cardiovasculaires et de 22 % de la mortalité totale. Ces bénéfices existent, quel que soit l'âge. Les fibrates sont préférés en cas d'hypertriglycéridémie mais leur niveau de preuve est moindre, avec notamment l'absence d'impact sur la mortalité totale. En

TABLEAU III

Seuils d'intervention diététique et médicamenteuse pour la prise en charge de l'hypercholestérolémie, basés sur le taux de LDL-cholestérol (g/L)

	Régime (g/L)	Médicaments (g/L)
Prévention primaire		
Homme < 45 ans, femme < 55 ans sans facteurs de risque*	> 1,6	> 2,2
+ 1 facteur de risque*	> 1,6	> 1,9
+ 2 facteurs de risque*	> 1,6	> 1,6
> 2 facteurs de risque*	> 1,3	> 1,3
Prévention secondaire		
Coronarien avéré	> 1,3	> 1,3

* : facteurs de risque cardiovasculaire : hypertension artérielle, diabète, tabagisme, HDL-C < 0,35 g/L, antécédents de maladie coronaire précoce, âge (homme > 45 ans, femme > 55 ans ou ménopausée).

cas d'abaissement insuffisant du niveau de cholestérol, l'étape suivante est la combinaison d'une résine à une statine. La combinaison d'une statine et d'un fibrate est déconseillée en raison du risque accru de rhabdomyolyse.

• **Diabète** : si l'impact du contrôle glycémique sur le risque coronaire n'est pas établi, l'intérêt du contrôle des éventuels autres facteurs de risque associés n'en est que plus important, qu'il s'agisse du traitement d'une hypercholestérolémie par statine ou d'une hypertension artérielle préférentiellement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC).

■ Prévention secondaire

1. Diététique : régime méditerranéen et vitamines

L'étude lyonnaise est un essai randomisé d'intervention sur 605 sujets en prévention secondaire comparant, au régime habituel, une diététique caractérisée par une diminution de l'apport en acides gras, une augmentation de l'apport en fruits, légumes et acides gras ω -3.

L'importance de la réduction des événements cardiovasculaires et de la mortalité cardiovasculaire, en particulier coronaire, place ce régime dit « méditerranéen » en 1^{re} ligne des mesures applicables après un premier événement coronaire. Les parts respectives des effets hypocholestérolémiants et des propriétés spécifiques non hypocholestérolémiants des acides gras polyinsaturés en n-3 sont encore discutés mais pourraient faire l'objet de recommandations de supplémentation ultérieurement.

Plusieurs études ont désormais démontré formellement l'absence de bénéfice des vitamines antioxydantes pres-

crites à fortes doses en prévention secondaire.

Un apport nutritionnel en folates semble réduire le risque de resténose coronaire post-angioplastie et corriger les dysfonctions endothéliales chez le patient coronarien, mais le bénéfice plus large en prévention secondaire reste à démontrer par des études en cours.

2. Arrêt du tabagisme en prévention secondaire : une priorité

L'arrêt de la consommation du tabac n'a pas fait l'objet d'études randomisées dans cette situation. Pour des raisons éthiques évidentes, nous ne pouvons pas disposer d'essais tels que ceux ayant évalué le bénéfice des statines ou des antihypertenseurs. Il faut donc prendre en compte les études de cohorte post-infarctus. Pratiquement toutes montrent une réduction des décès de l'ordre de 50 % chez les sujets qui ont été sevrés par rapport à ceux qui sont restés fumeurs. L'amplitude de ce bénéfice doit être comparée à celle obtenue par exemple avec une statine en postinfarctus où une réduction de 30 % de la mortalité totale est reconnue comme une avancée considérable dans la prise en charge des patients. La progression des lésions d'athérosclérose coronaire est 2 fois plus importante chez les fumeurs. Chez les coronariens revascularisés, les risques relatifs d'événements ischémiques sont également plus élevés chez ceux qui sont restés fumeurs par rapport à ceux qui ont été sevrés, qu'il s'agisse d'une stratégie de pontages (2,5 fois plus de risque à un an) ou d'angioplastie (1,4 fois plus de risque à 4,5 ans). Enfin, le risque rythmique lié au tabac est lié à une diminution du seuil de fibrillation ventriculaire. Dans l'étude CAST (*Cardiac Arrhythmia Suppression Trial*) évaluant l'effet des antiarythmiques, le risque de décès par trouble du rythme est plus important chez les fumeurs.

Le sevrage tabagique chez le coronarien pose le problème particulier des restrictions actuelles d'utilisation des substituts nicotiniques et du bupropion. Ces aides pharmacologiques au sevrage sont très utiles pour éviter le syndrome de manque en cas de forte dépendance à la nicotine. Toutefois, les données disponibles sur l'utilisation de ces médicaments chez le coronarien concernent des patients stables, à distance d'un épisode aigu tel qu'un infarctus du myocarde. Des évaluations en cours devraient peut-être permettre d'élargir les indications des substituts nicotiniques et du bupropion à la phase de réadaptation qui suit les syndromes coronariens aigus sous couvert d'une surveillance médicale.

3. Hypercholestérolémie

L'essentiel du niveau de preuve acquis dans ce domaine relève des statines et repose principalement sur les études conduites avec la pravastatine (CARE, LIPID) et la simvastatine (4S). L'abaissement du cholestérol total et du LDL-cholestérol en prévention secondaire est un objectif essentiel. Une réduction moyenne du cholestérol total de 25 % et du LDL de 35 % entraîne une réduction de 30 % de la mortalité totale et de 42 % de la mortalité coronaire. Ce bénéfice existe, quel que soit le taux initial de cholestérol total dès lors que le taux de LDL initial est supérieur à 1,30 g/L (étude CARE). Outre ce bénéfice à long terme, un traitement précoce par statine dès les premiers jours d'un syn-

drome coronaire aigu semble améliorer le pronostic dès le court terme. Le niveau de preuve des fibrates en prévention secondaire est plus limité et concerne principalement une catégorie de patients dont la dyslipidémie est caractérisée par un taux de HDL bas, un LDL normal et des triglycérides élevées.

■ Haut risque cardiovasculaire

Deux études récentes ont évalué le pronostic de patients définis à haut risque cardiovasculaire par la conjonction d'un ou plusieurs des antécédents suivants : infarctus du myocarde, insuffisance coronaire, accident vasculaire cérébral, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, diabète. L'étude HOPE a évalué, contre placebo, l'effet d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion, le ramipril ; moins de 50 % des patients étaient hypertendus. L'étude HPS a évalué, contre placebo, l'effet d'une statine, la simvastatine, alors que le taux moyen du LDL-cholestérol des patients inclus était de 1,17 g/L. Le taux d'événements des patients des groupes contrôles de ces études confirment un haut niveau de risque puisque, à 5 ans, la mortalité totale est de 12,2 % dans HOPE et de 14,6 % dans HPS, la mortalité cardiovasculaire de 8,1 % dans HOPE et de 9,2 % dans HPS et que le taux d'événements cardiovasculaires combinés atteint environ 18 % dans les 2 études. Les groupes traités présentent des réductions significatives de la mortalité totale, de la mortalité cardiovasculaire et des événements cardiovasculaires combinés (infarctus et accident vasculaire cérébral) y compris chez les patients non hypertendus de l'étude HOPE et quel que soit le niveau de LDL-cholestérol des patients de l'étude HPS.

Ces 2 études démontrent que chez des patients à très haut risque cardiovasculaire, et tout particulièrement chez le diabétique, un traitement par statine peut réduire le risque, quel que soit le niveau initial de LDL-cholestérol et qu'un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion peut réduire le risque, indépendamment de la variation des chiffres tensionnels. Ces résultats suggèrent des mécanismes d'action de ces 2 classes thérapeutiques distincts et complémentaires de leurs effets antihypertenseur ou hypocholestérolémiant. Un effet stabilisant de plaque est suggéré.

■ Stratégies individuelles et collectives

1. Individuelles

Une stratégie individuelle peut être appliquée à 2 stades de la prévention.

D'une part en prévention primaire dès lors que le niveau de risque global d'un individu a été évalué comme suffisamment élevé. Les mesures de prévention vont alors viser à abaisser le niveau des différents facteurs de risque de l'individu concerné. La démarche de prévention doit être expliquée et accompagnée par le médecin traitant pour assurer l'observance au long cours, et éviter les abandons fréquents dans cette situation où le patient, le plus souvent asymptomatique, peut perdre sa motivation. Cette stratégie indivi-

duelle peut être étendue aux membres de la famille d'autant que l'interrogatoire suggère un facteur héréditaire (infarctus du myocarde avant 60 ans, obésité familiale, hypercholestérolémie familiale).

D'autre part, en prévention secondaire, où la prise en charge des facteurs de risque est capitale pour le pronostic mais doit s'articuler avec les mesures thérapeutiques habituelles de revascularisation combinées aux anti-ischémiques (principalement les β -bloquants), aux anti-thrombotiques (aspirine et clopidogrel), et aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion, notamment en cas de dysfonction ventriculaire gauche et (ou) d'insuffisance cardiaque. Malgré la forte adhésion initiale d'un patient récemment symptomatique au projet de prévention, les observatoires européens (EUROASPIRE) montrent malheureusement que le contrôle des facteurs de risque se détériore au fil du temps avec une reprise fréquente du tabagisme et l'abandon du traitement du cholestérol. La participation active du patient à sa prise en charge et à la surveillance de ces paramètres cliniques et biologiques paraît être un facteur de motivation et d'observance déterminant pour le succès à long terme des mesures de prévention secondaire.

2. Collectives

Une stratégie collective démographique s'appuie sur la reconnaissance du fait que, dans les populations à fort taux d'insuffisance coronaire, comme celles connaissant un mode vie « à l'occidentale », la majorité des individus est exposée à un ou plusieurs facteurs de risque. Les causes majeures sont les habitudes alimentaires nationales inadaptées, une activité physique insuffisante ou nulle, l'obésité et le tabagisme. La nécessité d'une politique de santé publique est bien illustrée par l'analyse du risque relatif de maladie coronaire : la majorité des patients ayant fait un infarctus du myocarde a une cholestérolémie d'un niveau moyen de 2,1 à 2,2 g/L, taux qui est représentatif de la majorité de la population américaine qui a donc déjà un risque élevé. Une stratégie globale doit impliquer la population et le praticien au sein d'associations ou d'agences pour la santé utilisant des programmes éducatifs sanitaires relayés, le cas échéant, par les médias.

Le rôle du praticien est important, car il doit exercer une influence positive sur les politiques de promotion de la santé par le biais de la communication avec les patients et leur entourage. Outre l'exemple qu'ils peuvent eux-mêmes donner d'un comportement sain, ils peuvent susciter une prise de conscience du public en modifiant les attitudes et le comportement en matière de santé, notamment pour le problème du tabagisme sur le lieu de travail.

Des programmes communautaires européens ont pour objectif la sensibilisation des praticiens aux recommandations émises par la Société européenne d'athérosclérose pour améliorer l'efficacité de l'arrêt du tabac, du contrôle de l'hypercholestérolémie et de l'hypertension artérielle, pour réduire la surcharge pondérale et accroître l'activité physique.

Si un dépistage de masse n'est pas économiquement envisageable et rentable, l'éducation de masse paraît possible et doit commencer très tôt, par exemple chez l'enfant, dès la

scolarité, par la modification de l'environnement scolaire (repas à la cantine, éducation physique sportive régulière). La troisième phase du programme européen d'éducation est plus directement orientée vers la population générale et cherche à modifier les habitudes de vie et les conditions environnementales qui augmentent le risque de maladie coronaire. Cette phase requiert le support des médias et l'aide des industries pharmaceutiques et des fabricants de produits alimentaires.

Le seul dépistage de masse économiquement acceptable porte sur les membres de la famille d'un sujet individualisé comme à haut risque. Il s'agit en fait d'une stratégie individuelle étendue en stratégie familiale. ■

Points Forts à retenir

- **La détection et la prévention des maladies cardiovasculaires liées à l'athérosclérose et à ses complications athérothrombotiques constituent un enjeu fondamental de santé publique pour les prochaines années.** La détection de cette maladie multifactorielle nécessite un dépistage orienté des sujets à haut risque. L'évaluation du risque global est l'étape préalable indispensable d'une prise en charge adaptée et réfléchie.
- **La prévention primaire implique des mesures à l'échelon global d'une population par des programmes éducatifs et la modification des comportements alimentaires dès le plus jeune âge et dans les familles des sujets à haut risque.** La prévention primaire individuelle implique la prise en charge des facteurs de risque par des règles hygiéno-diététiques puis par des interventions médicamenteuses si le risque global le justifie.
- **La prévention secondaire est plus complexe, devant prendre en compte simultanément des facteurs pronostiques hémodynamiques, ischémiques, rythmiques et l'existence de facteurs de risque.** Plus encore ici qu'en prévention primaire, le contrôle des facteurs de risque est fondamental pour l'amélioration du pronostic à long terme. L'arrêt du tabagisme est une mesure impérative qui doit être accompagnée par différents moyens substitutifs en cas de dépendance nicotinique.
- **C'est dans le domaine de la prise en charge de l'hypercholestérolémie que les statines ont permis les plus grandes avancées de ces dernières années ouvrant peut-être la voie aux médicaments stabilisants de la plaque.** En attendant de connaître les causes de l'athérosclérose et leurs traitements spécifiques...